

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年4月5日 (05.04.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/037259 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 47/32 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/46 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/319147

(22) 国際出願日:

2006年9月27日 (27.09.2006)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-283700 2005年9月29日 (29.09.2005) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP];

〒1128088 東京都文京区小石川四丁目6番10号
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

発明者/出願人(米国についてのみ): 財満 泰弘 (ZAIMA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒5016195 岐阜県各務原市川島竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP). 大脇 孝行 (OWAKI, Takayuki) [JP/JP]; 〒5016195 岐阜県各務原市川島竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP).

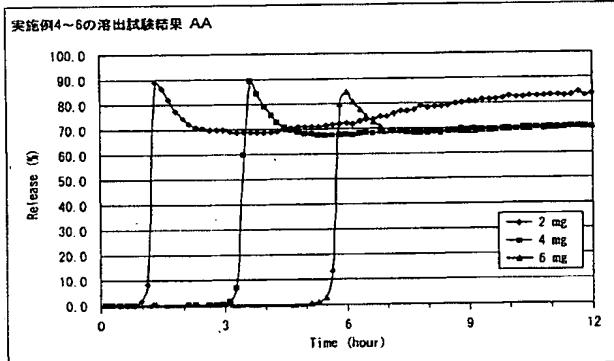
(74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー23階 TM I 総合法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN,

/統葉有/

(54) Title: PULSE PREPARATION HAVING IMPROVED DISINTEGRATION PROPERTIES IN VIVO

(54) 発明の名称: 生体内での崩壊性を向上させたパルス製剤



AA RESULTS OF ELUTION TESTS IN EXAMPLES 4 TO 6

WO 2007/037259 A1

(57) Abstract: It is intended to provide a pulse elution preparation comprising a core, which contains a physiologically active substance and a disintegrating agent, and a elution-controlling coating, which is provided outside the core to thereby coat the core and contains a water-insoluble polymer together with an enteric polymer or a water-insoluble polymer together with a water-soluble polymer, to thereby establish pulse elution, wherein sufficient pulse elution can be established particularly in the environment in the lower part of the digestive tracts having a small moisture content without increasing the content of the disintegrating agent in the core. Namely, a pulse elution preparation which comprises: 1) a core containing a physiologically active substance and a disintegrating agent; 2) an enteric coating covering the core; and 3) an elution-controlling film which is a coating covering the enteric coating covering the core and contains a water-insoluble polymer together with an enteric polymer or a water-insoluble polymer together with a water-soluble polymer.

(57) 要約: 本発明の目的は、生理活性物質及び崩壊剤を含有する核の外側に、水不溶性高分子と腸溶性高分子、或いは、水不溶性高分子と水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を被覆することでパルス溶出を達成するパルス溶出製剤において、核中の崩壊剤の量を増加させることなく、特に消化管下部の水分が少ない環境下においても充

/統葉有/



HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

明 細 書

生体内での崩壊性を向上させたパルス製剤

技術分野

[0001] 本発明は、パルス溶出製剤に係り、より詳細には、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核と、2)前記核を被覆し、第一の腸溶性高分子を含有する腸溶性皮膜と、3)前記腸溶性皮膜を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子と第二の腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜と、を含むパルス溶出製剤に関する。

背景技術

[0002] 消化管内における適切な部位への選択的な薬物送達を目的として、製剤の消化管内移動時間を利用して薬物の放出開始時間を制御し、投与後、一定時間経過後に製剤が消化管内の所望の部位に到達した後、薬物を速やかに放出させるようなパルス型の放出特性を有する経口投与製剤(パルス溶出製剤)が種々検討されてきた。これらの製剤は、種々の処方及び製法により製造されているが、その一つとして、薬物と崩壊剤を含む顆粒や錠剤の表面に、水不溶性高分子と腸溶性高分子、又は、水不溶性高分子と水溶性高分子を含有する皮膜の被覆を施すことでパルス放出を達成できる技術が報告されている(例えば、国際公開公報 WO 03/043661、米国特許公報USP5260069号参照)。この種類の製剤を用いて、消化管下部における薬物のパルス放出を図る場合には、服用から生体内における薬物の溶出開始までの時間(以下、「溶出ラグタイム」という。)が長い製剤が必要となることから、製剤設計においては、パルス溶出に係る溶出制御皮膜の被覆量の増大、或いは、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の含有比率の増大が必要であった。

[0003] しかし、パルス溶出に係る溶出制御皮膜の被覆量を増大、或いは、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の含有比率を増大させた場合には、溶出制御皮膜の強度が上昇し、特に消化管下部の水分が少ない環境下では充分なパルス放出が達成できないという問題点がある。また、錠剤中の崩壊剂量を増大させ錠剤の膨潤力を高めることで充分なパルス溶出を図る方法もあるが、その場合には、錠剤重量が増加し、錠剤

径が大きくなってしまうため、服用時の服用感やコンプライアンスの低下が問題である。

特許文献1:国際公開公報 WO 03/043661号

特許文献2:米国特許公報 USP5260069号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明の目的は、生理活性物質及び崩壊剤を含有する核の外側に、水不溶性高分子と腸溶性高分子、或いは、水不溶性高分子と水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を被覆することでパルス溶出を達成するパルス溶出製剤において、核中の崩壊剤の量を増加させることなく、特に消化管下部の水分が少ない環境下においても充分なパルス溶出が達成できる製剤を提供することである。
- [0005] 特に、酸に不安定な生理活性物質を用いる場合においては、通常、胃内での溶出を抑制して、中性～アルカリ性pHである腸内で生理活性物質を溶出させることが要求される。したがって、その場合には、生理活性物質を溶出させる部位が下部腸管内に限定される場合が多く、水分が少ない腸管の下部においても十分なパルス溶出が達成できる製剤が望まれている。

課題を解決するための手段

- [0006] 以上のような状況に鑑み、本発明者らは、生理活性物質及び崩壊剤を含有する核の外側に、水不溶性高分子と腸溶性高分子、或いは、水不溶性高分子と水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を被覆してなるパルス溶出製剤において、服用後に製剤が消化管下部に到達する一定時間経過後にも、確実に充分なパルス溶出を達成できるパルス溶出製剤を探索すべく鋭意検討を行った。その結果、以下に示す構成により初期の目的を達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。
- [0007] すなわち、本発明の第一の態様では、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核と、2)前記核を被覆し、第一の腸溶性高分子を含有する腸溶性皮膜と、3)前記腸溶性皮膜を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子と第二の腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜と、を含むパルス溶出製剤を提供する。
- [0008] また、本発明の第二の態様では、生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、前記

核を被覆し、第一の腸溶性高分子を含有する腸溶性皮膜を形成する工程と、前記腸溶性皮膜を被覆し、水不溶性高分子と第二の腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を形成する工程とを含むパルス溶出製剤の製造方法を提供する。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、生理活性物質及び崩壊剤を含有する核の外側に、水不溶性高分子と腸溶性高分子、或いは、水不溶性高分子と水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を被覆することでパルス溶出を達成するパルス溶出製剤において、特に、酸に不安定な生理活性物質を用いる場合において、前記核と前記パルス溶出制御皮膜との間に腸溶性高分子を含有する腸溶性皮膜を設けることにより、消化管下部の水分が少ない環境下においても充分なパルス溶出が達成できるパルス溶出製剤を製造することが可能である。

発明を実施するための最良の形態

[0010] 以下の実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施することができる。

[0011] 本発明の第一の態様では、1) 生理活性物質及び崩壊剤を含有する核と、2) 前記核を被覆し、第一の腸溶性高分子を含有する腸溶性皮膜と、3) 前記腸溶性皮膜を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子と第二の腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜と、を含むパルス溶出製剤を提供する。

[0012] 本発明に係る「核」は、生理活性物質の単独、若しくは1種類以上の製剤添加剤を含有する芯物質を意味し、通常、錠剤、顆粒、細粒等の形状を有するものである。

[0013] 本発明に係る核中に含まれる崩壊剤は、水を吸収して体積を膨張させる特性を有するものであれば特に限定されず、少なくとも1種類以上を含有していればよい。本発明に用いる崩壊剤の具体例としては、特に限定されず、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、グロスカルメロースナトリウム及びカルメロースカルシウム等が挙げられ、好ましくは、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。特に、ベンズイミダゾール系化合物においては、クロスポビドンが崩壊剤とし

ての膨潤特性だけでなく、ベンズイミダゾール系化合物の分解による着色変化を抑制できるという顕著な安定化効果を有するため、より好ましい。崩壊剤の配合量は、通常、核の重量に対して、1～50重量%であり、好ましくは、5～40重量%であり、より好ましくは、10～35重量%である。とりわけ、ベンズイミダゾール系化合物におけるクロスポビドンの配合量は、ベンズイミダゾール系化合物の重量に対して、10～1000重量%が好ましく、より好ましくは20～800重量%であり、さらに好ましくは50～500重量%であり、特に好ましくは100～300重量%である。

- [0014] 核中には、さらに種々の製剤添加剤を含有させることができ、例えば、一般的に知られる賦形剤、結合剤、滑沢剤等を任意に使用することができる。
- [0015] 本発明に係る「核」は、通常用いられる方法により製造することができる。例えば、ベンズイミダゾール系化合物に、安定化剤として水酸化ナトリウムやクロスポビドンを混合し、賦形剤や結合剤を加えて、転動造粒や押し出し造粒等の湿式造粒、又は乾式造粒を行う。さらに、必要に応じて、崩壊剤や滑沢剤を添加し、打錠して製造することができる。もちろん、これらの方法に限定される訳ではない。
- [0016] 本発明に係る「腸溶性皮膜」とは、酸性溶液中では溶解せず、中性～アルカリ性pHで溶解する皮膜であれば、特に限定されない。通常は、腸溶性高分子を主成分とするものであり、腸溶性高分子は、特に限定されないが、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL(レームファルマ社製))、オイドラギットS(レームファルマ社製)))及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー(オイドラギットLD(レームファルマ社製)))からなる群から選ばれる少なくとも1種類以上の高分子が挙げられ、好ましくは、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL、オイドラギットS)又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである。
- [0017] 本発明に係る「溶出制御皮膜」は、「核を被覆した腸溶性皮膜を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子と腸溶性高分子、或いは、水不溶性高分子と水溶性高分子を主成分とする溶出制御皮膜」である。本発明では、生理活性物質を含有するパルス溶出製剤、とりわけ、酸に不安定なパルス溶出製剤において、水不溶性高分子と腸

溶性高分子、水不溶性高分子と水溶性高分子を主成分とする溶出制御皮膜を、核を被覆した腸溶性皮膜に施すことにより、溶出特性の確実性が高く長時間の溶出ラグタイムを有する製剤が製造することができる。

- [0018] 本発明に用いる「溶出制御皮膜」中の水不溶性高分子は、水にほとんど溶解しないが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン等の有機溶媒に溶解または均一に分散する特性を有するものであれば特に限定されない。好ましくは、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS(オイドラギットRS(レームファルマ社製))及び／又はシェラック等が挙げられ、より好ましくは、エチルセルロースである。本発明では、これらを単独または2種以上組み合わせて用いることもできる。
- [0019] 本発明に用いる「溶出制御皮膜」中の腸溶性高分子は、特に限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL(レームファルマ社製)、オイドラギットS(レームファルマ社製)))及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー(オイドラギットLD(レームファルマ社製)))からなる群から選ばれる少なくとも1種類以上の高分子が挙げられ、好ましくは、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL、オイドラギットS)、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー(オイドラギットLD)であり、より好ましくは、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL)である。
- [0020] 本発明に用いる「溶出制御皮膜」中の水溶性高分子は、特に限定されないが、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられるが、この群から選ばれる少なくとも1種類以上であることが好ましい。
- [0021] 「溶出制御皮膜」による溶出ラグタイムは、溶出制御皮膜の処方(水不溶性高分子、腸溶性高分子若しくは水溶性高分子の配合比率)及び皮膜の膜厚により制御できる。本発明においては、さらに、溶出制御皮膜の内側に、腸溶性高分子を含む腸溶性皮膜を被覆することにより、長時間の溶出ラグタイムを有するパルス溶出製剤を確実に調製することができ、消化管下部においても、確実な溶出を達成することができ

る。

- [0022] 溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜の重量に対して、通常30～85重量%であり、好ましくは40～75重量%であり、より好ましくは50～65重量%である。また、水不溶性高分子と腸溶性高分子を含む「溶出制御皮膜」中の水不溶性高分子の配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、通常3.0～95重量%であり、好ましくは5.0～90重量%であり、より好ましくは10～85重量%である。さらに、水不溶性高分子と水溶性高分子を含む「溶出制御皮膜」中の水不溶性高分子の配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、通常3.0～95重量%であり、好ましくは5.0～90重量%であり、より好ましくは10～85重量%である。
- [0023] 本発明における「溶出制御皮膜」の好ましい一の態様では、水不溶性高分子としてエチルセルロースを、腸溶性高分子としてメタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL、オイドラギットS)を含む。また、本発明における「溶出制御皮膜」の好ましい別の態様では、水不溶性高分子としてエチルセルロースを、水溶性高分子としてヒドロキシプロピルセルロースを含む。
- [0024] さらに、本発明に係る「溶出制御皮膜」は、脂溶性ワックス及び／又は可塑剤を含有させることが好ましい。本発明に用いる脂溶性ワックスは、特に限定されないが、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、カルナウバロウ、グリセリルジベヘン酸、HLB値が5以下であるショ糖脂肪酸エステル類やグリセリン脂肪酸エステル、サラミツロウ、硬化油、マイクロクリスタリンワックスなどのワックス類であり、好ましくは、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、カルナウバロウ、グリセリルジベヘン酸及び硬化油からなる群から選ばれる少なくとも1種類以上であり、より好ましくは、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムである。
- [0025] 本発明に用いる可塑剤は、特に限定されないが、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール等を挙げることができ、これらを1種類以上組み合わせて使用してもよい。好ましくは、セチルアルコールまたはク

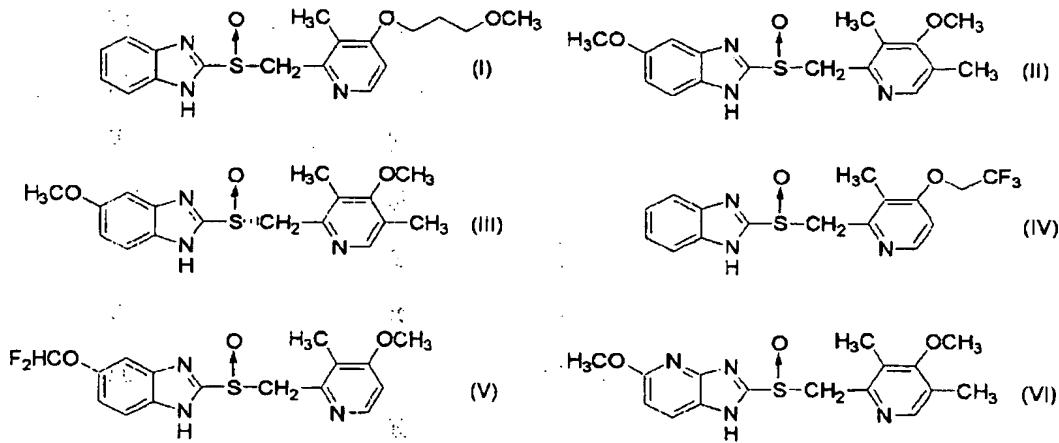
エン酸トリエチルである。水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して水不溶性高分子の配合割合が大きい場合には、可塑剤としてセチルアルコールを配合することが好ましく、一方で、水不溶性高分子の配合割合が小さい場合には、可塑剤としてクエン酸トリエチルを配合することが好ましい。溶出制御皮膜中の可塑剤の配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜の重量に対して、通常、0.1～20重量%であり、好ましくは、0.5～15重量%であり、より好ましくは1.0～15重量%である。

- [0026] 本発明は、パルス放出を制御する溶出制御皮膜の内側に腸溶性皮膜を被覆することで、長時間の溶出ラグタイムを有するパルス溶出制御製剤を提供するものである。この製剤は、溶出制御皮膜の被覆量を増大させることなく、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の含有率を増大させることなく、溶出ラグタイムの延長が可能であるという優れた特徴を有する。しかも、腸溶性高分子は生体内の中性からアルカリ性pHを有する腸管内において溶解するため、パルス放出時において皮膜強度は減じられる。したがって、長時間の溶出ラグタイムを有するパルス溶出制御製剤においても、確実に生理活性物質を溶出させ、良好な生体内崩壊性を得ることができる。
- [0027] また、本発明は、前記腸溶性皮膜と前記溶出制御皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む、パルス溶出製剤を提供する。さらに、本発明は、前記核と前記腸溶性皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む、パルス溶出製剤を提供する。本発明で用いる「不活性な中間皮膜」とは、核を被覆する腸溶性皮膜と、前記核を被覆する前記腸溶性皮膜を被覆する皮膜であって、水溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜との間に含む場合は、両皮膜間の相互作用を防止し両皮膜の安定性に悪影響を与えない特性を有する皮膜をいい、一方、前記核と前記腸溶性皮膜との間に含む場合は、核に含有される生理活性物質の安定性に悪影響を与えない特性を有する皮膜をいう。
- [0028] さらに、本発明で用いる用語「溶出ラグタイム」とは、in vitro試験では、溶出試験開始後、試験溶液中の製剤から生理活性物質が溶出し始める時間をいい、in vivo試験では、製剤の服用後から生理活性物質が溶出するまでの時間をいう。
- [0029] 本発明に係る「生理活性物質」は、特に限定されないが、酸に不安定な生理活性

物質である場合に、本発明に係るパルス溶出製剤は特に有用である。また、「酸に不安定な生理活性物質」とは、胃内の酸性pH及び／又は酸性pHで化学的に不安定であり分解しやすい特性を有する生理活性物質をいう。

[0030] 本発明で用いる「酸に不安定な生理活性物質」の具体例としては、特に限定されないが、胃潰瘍治療薬、抗生物質、鎮痛剤、抗痴呆薬、抗血小板薬、抗うつ剤、脳循環代謝改善剤、抗アレルギー剤等が挙げられる。公知の胃潰瘍治療薬としては、プロトンポンプ阻害作用を有し胃酸分泌を強力に抑制するベンズイミダゾール系化合物又はその薬理学的に許容される塩が挙げられ、具体的には、以下に示す化学式で表されるラベプラゾール(I)、オメプラゾール(II)、エメソプラゾール(III)、ランソプラゾール(IV)、パントプラゾール(V)、テナトプラゾール(VI)又はそのアルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩等を挙げることができる。アルカリ金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、アルカリ土類金属塩としては、マグネシウム塩が好ましい。特に好ましい胃潰瘍治療剤としては、ラベプラゾールナトリウムである。

[0031] [化1]



[0032] 本発明に係るパルス溶出製剤は、「酸に不安定な生理活性物質」の安定化剤として、核中にアルカリ性添加剤を少なくとも1種類以上含有させることが好ましい。例えば、前記ベンズイミダゾール系化合物は、酸性状態で極めて不安定であり、含有製剤は加温加湿条件下では分解物の生成と製剤の着色変化が生じやすい特性を有している。また、ベンズイミダゾール系化合物は酸性領域pHでは不安定であるが、中

性領域pHにおける安定性は薬物によって異なり、たとえば、pH7における半減期は、オメプラゾールでは23時間、ランソプラゾールでは13時間、パントプラゾールでは39時間、ラベプラゾールでは30分である。そのため、腸液が核中に浸透するとラベプラゾール等は分解する可能性がある。そこで、水酸化ナトリウム等のアルカリ性添加剤を核中に配合し、腸液が核中に浸透しても核内はアルカリ性に保たれることにより、酸に不安定な生理活性物質の安定性が確保できる。アルカリ性添加剤の具体例としては、特に限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムであり、より好ましくは、水酸化ナトリウム、酸化マグネシウム等である。

- [0033] 本発明では、ベンズイミダゾール系化合物とアルカリ性添加剤である水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムとの配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物の重量に対して、通常、0.1～40重量%であり、好ましくは、1.0～20重量%であり、より好ましくは、2.0～15重量%である。さらに、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム以外のアルカリ性添加剤を用いる場合は、ベンズイミダゾール系化合物の重量に対して、通常、10～5000重量%であり、好ましくは100～2000重量%であり、より好ましくは200～1000重量%である。
- [0034] 本発明に係る腸溶性皮膜、溶出制御皮膜又は不活性な中間皮膜を被覆する場合には、そのコーティング溶液の溶媒は、腸溶性高分子、水不溶性高分子、水溶性高分子等を溶解または均一に分散する特性を有するものであれば特に限定されない。例えば、水、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパノール、アセトン等を挙げることができ、好ましくは、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパノールであり、より好ましくは、エタノールまたはイソプロパノールである。これらの溶媒を1種類以上使用し、適宜混合して使用してもよい。
- [0035] 本発明に係る腸溶性皮膜は、腸溶性高分子が主成分であり、酸性を呈するため、酸に不安定な生理活性物質であるベンズイミダゾール系化合物との直接接触は好ましくない。このため、ベンズイミダゾール系化合物を含有する核と腸溶性皮膜との間

に、ベンズイミダゾール系化合物の安定性に悪影響を及ぼさない不活性な中間皮膜を施すことが、本発明に係るパルス溶出製剤においては好ましい。また、当該腸溶性皮膜と溶出制御皮膜との間に、不活性な中間皮膜を設けてもよい。不活性な中間皮膜は、特に限定されないが、通常、水溶性高分子、水不溶性高分子及び／又は水分散性物質を含有する皮膜である。本発明に用いる不活性な中間皮膜の具体例としては、特に限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、エチルセルロース、乳糖、マンニトール、結晶セルロース等が挙げられる。なお、特開平1-29062号公報に開示されているように、水不溶性高分子中に水不溶性の微粒子を分散させた中間皮膜を施してもよい。

- [0036] 製剤に含まれる有効成分の溶出性、吸収率及び製剤自体の防湿性の観点から、本発明に係るパルス溶出製剤、とりわけ、酸に不安定な生理活性物質としてラベブラゾールナトリウムを含有するパルス製剤は、オイドラギットL又はSと、エチルセルロースとを含む溶出制御皮膜であって、エチルセルロースの配合割合が、前記溶出制御皮膜中に含まれるオイドラギットL又はSとエチルセルロースとの合計配合量に対して、10～25重量%であり、好ましくは11～20重量%であり、かつ前記溶出制御皮膜の重量に対して、10～35重量%、好ましくは20～35重量%のステアリン酸カルシウムと、前記溶出制御皮膜の重量に対して、6.0～15重量%、好ましくは7.5～12重量%のクエン酸トリエチルを含有する溶出制御皮膜を含むことが好適である。
- [0037] 本発明に係るパルス溶出製剤の剤型は、たとえば、錠剤、顆粒剤または細粒剤等が挙げられるが、固形製剤であれば特に限定されない。
- [0038] 酸に不安定な生理活性物質の内服固形製剤においては、本発明に係るパルス溶出製剤を、当該酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤と共に、カプセルに充填し、カプセル剤とすることができる。これにより、内服した患者に、薬効の観点から、腸溶性製剤による速効性とパルス溶出製剤による持続性の両者を提供することを可能とするものである。すなわち、腸溶性製剤による速効性とパルス溶出製剤による一定の溶出ラグタイム後の溶出性を併せ持つ製剤を提供できる。なお、本発明にて利用するカプセルは、硬カプセルでも軟カプセル

でもよく、また、カプセル材質も特に限定されないが、たとえば、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等が挙げられる。カプセル内には、1個又は複数個の前記パルス溶出製剤と、1個又は複数個の腸溶性製剤とを充填してもよい。例えば、硬カプセルに複数個の径を小さくした腸溶性製剤のミニ錠剤と複数個の径を小さくしたパルス溶出製剤のミニ錠剤を充填してもよく、あるいは、前記パルス溶出製剤と腸溶性製剤の顆粒剤又は細粒剤を充填してもよく、あるいは、錠剤のパルス溶出製剤と顆粒剤又は細粒剤の腸溶性製剤、あるいは、顆粒剤又は細粒剤のパルス溶出製剤と錠剤の腸溶性製剤をカプセル内に充填してもよい。

[0039] また、本発明は、生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、前記核を被覆する腸溶性皮膜を形成する工程と、前記核を被覆する前記腸溶性皮膜であって、水不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を形成する工程、を含む、パルス溶出製剤の製造方法である。本発明に係るパルス溶出製剤は、たとえば、以下の方法により、製造することができる。生理活性物質、賦形剤及び崩壊剤(内添)を攪拌造粒機に投入し、各成分が均一に分散されるまで混合を行う。次に、攪拌造粒機内で攪拌を行いつつ、アルカリ性添加剤を溶解させたエタノールを添加し、湿式造粒を行う。この造粒物を棚式乾燥機内で乾燥させ、乾燥後に粉碎機で整粒を行う。整粒した顆粒、崩壊剤(外添)、及び滑沢剤を容器回転型混合機に投入し、各成分が均一に分散されるまで混合を行う。この混合物をロータリー式打錠機で打錠し、核となる錠剤を得る。

[0040] 次に、エタノールに水溶性高分子を溶解したコーティング液を、パン型コーティング機を用いて核に吹きつけ、不活性な中間皮膜を核にさらに施す。さらに、エタノールに腸溶性高分子及び可塑剤を溶解したコーティング液を、パン型コーティング機を用いて核に吹きつけ、核を被覆する中間皮膜に腸溶性皮膜を施す。次に、エタノールに不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子、及び可塑剤を溶解させ、脂溶性ワックスを分散させたコーティング液を、パン型コーティング機を用いて核に吹きつけ、核を被覆する腸溶性皮膜に溶出制御皮膜を施し、パルス溶出製剤を得る。

[0041] 以下に、本発明による試験例を説明し、本発明による効果を例証する。

[0042] 1. 生理活性物質のパルス溶出に及ぼす腸溶性皮膜のIn Vitroにおける効果

生理活性物質としてラベプラゾールナトリウム、崩壊剤としてクロスポビドンを含有する錠剤組成物(表1参照)に、腸溶性皮膜を被覆し、さらに、エチルセルロース(水不溶性高分子)とオイドラギッドL-100(腸溶性高分子)を含有する溶出制御皮膜を被覆した(表2、表3参照)。本発明に係るパルス溶出製剤である実施例1～3について、溶出試験を行った。なお、実施例における製剤を用いた溶出試験は、日本薬局方IVの溶出試験法に従い、パドル法で50rpmの条件下で、錠剤をpH1.2の緩衝液中に2時間浸した後に、pH6.8の緩衝液中で行い、製剤からのラベプラゾールナトリウムの溶出率の経時的変化を評価した。また、比較実験として、対照例1、対照例2の製剤についても同様に評価を行った。結果を図1～図3に示した。

- [0043] 図1に示す結果から明らかなように、対照例1の製剤は、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、2)前記核を被覆する腸溶性皮膜を施した製剤で、前記腸溶性皮膜と核との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む製剤であるが、3)水不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜は含まない製剤では、1時間以内に生理活性物質の溶出が終了した。また、図2に示す結果から明らかなように、対照例2の製剤は、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、3)水不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を被覆してなる製剤であって、前記核と前記溶出制御皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む製剤では、溶出制御皮膜の被覆量が増大するほど、溶出試験における溶出ラグタイムの増加が認められたが、14mgの被覆を施した場合であっても溶出ラグタイムは6時間以内であった。
- [0044] 一方、図3に示す結果から、本発明の(実施例1～3)の製剤、即ち、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核と、2)前記核を被覆する腸溶性皮膜と、3)前記核を被覆する前記腸溶性皮膜を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を含み、前記核と前記溶出制御皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む、パルス溶出製剤では、溶出制御皮膜の被覆量が、4、6、8mg(腸溶性皮膜の被覆量8mgを含めた総被覆量12、14、16mg)において、溶出ラグタイムが12時間以上であった。なお、図3において、溶出制御皮膜の被覆量が8mgの製剤では、本実験の観測時間内では、生理活性物質の溶

出は観測されなかった。

[0045] 本発明に係るパルス放出を制御する溶出制御皮膜の内側に腸溶性皮膜を被覆した製剤においては、腸溶性皮膜が、生理活性物質のパルス溶出に対して、溶出ラグタイムを大幅に増大させることが明らかとなった。

[0046] [表1]

核の組成（単位：mg）

ラベプラゾールナトリウム	主薬	10.0
D-マンニトール	賦形剤	24.6
NaOH	安定化剤	0.5
クロスボビドンXL（内添）	崩壊剤	15.0
クロスボビドンXL（外添）	崩壊剤	1.5
フマル酸ステアリルナトリウム	滑択剤	0.9
計		52.5

[0047] [表2]

実施例1～3、対照例1～2のコーティング液組成

コーティング種類	成分名	%
不活性な中間皮膜	ヒドロキシプロピルセルロース ステアリン酸マグネシウム エタノール	75 25 q. s.
腸溶性皮膜	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート ピグメントブレンド グリセリン脂肪酸エステル 80%エタノール	80 12 8 q. s.
溶出制御皮膜	オイドラギットL エチルセルロース タルク 酸化チタン セチルアルコール ステアリン酸マグネシウム エタノール	8 45 8 5 3 31 q. s.

[0048] [表3]

各種実験のコーティング量 (mg/錠)

実験	不活性な中間皮膜	腸溶性皮膜	溶出制御皮膜
対照例1	3	8	-
対照例2	3	-	4, 6, 8, 10, 12, 14
実施例1	3	8	4
実施例2	3	8	6
実施例3	3	8	8

[0049] 2. 生理活性物質のパルス溶出に及ぼす、腸溶性皮膜と溶出制御皮膜との間の不活性な中間皮膜の効果

錠剤組成物(表1参照)に、腸溶性皮膜を被覆し、さらに、不活性な中間皮膜を被覆後に、エチルセルロース(水不溶性高分子)とオイドラギッドL-100(腸溶性高分子)を含有する溶出制御皮膜を被覆し(表4、表5参照)、本発明に係るパルス溶出製剤である実施例4～6について、溶出試験を行った。なお、実施例製剤を用いた溶出試験は、パドル法で50rpmの条件下で、錠剤をpH1.2の緩衝液中に2時間浸した後に、pH6.5の緩衝液中で行い、製剤からのラベプラゾールナトリウムの溶出率の経時的変化を評価した。また、比較実験として、対照例3の製剤についても同様に評価を行った。結果を図4と図5に示した。

[0050] 図4に示す結果から、対照例3の製剤は、即ち、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、3)水不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を施した製剤であって、前記核と前記溶出制御皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む製剤であるが、前記核を被覆する腸溶性皮膜を含まない製剤では、14mgの溶出制御皮膜を施した場合であっても、溶出ラグタイムは7時間以下にすぎなかった。

[0051] 一方、図5に示す結果から、本発明の実施例4～6の製剤は、即ち、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核と、2)前記核を被覆する腸溶性皮膜と、3)前記核を被覆する前記腸溶性皮膜を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜と、を含むパルス溶出製剤であり、

前記腸溶性皮膜と前記溶出制御皮膜との間に不活性な中間皮膜をさらに含み、且つ、前記核と前記腸溶性皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含むパルス溶出製剤では、例えば、実施例6の6mgの溶出制御皮膜を施した場合であっても、溶出ラグタイムは5時間以上であり、少量の溶出制御皮膜の被覆により、長時間の溶出ラグタイムが得られた。

[0052] 溶出制御皮膜と腸溶性高分子を被覆した場合と同様に、溶出制御皮膜と腸溶性皮膜との間に不活性な水溶性高分子の中間皮膜を施した場合にも、溶出ラグタイムの増大が得られることが明らかとなった。

[0053] [表4]

実施例4～6、対照例3のコーティング液組成

コーティング種類	成分名	%
不活性な中間皮膜1 (核と腸溶性皮膜 の中間)	ヒドロキシプロピルセルロース ステアリン酸カルシウム エタノール	75 25 q. s.
腸溶性皮膜	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート ピグメントブレンド グリセリン脂肪酸エステル 80%エタノール	80 12 8 q. s.
不活性な中間皮膜2 (腸溶性と溶出制御 皮膜の中間)	ヒドロキシプロピルメチルセルロース タルク 60%エタノール	80 20 q. s.
溶出制御皮膜	オイドラギットL エチルセルロース タルク 酸化チタン クエン酸トリエチル ステアリン酸カルシウム エタノール	45 8 8 5 3 31 q. s.

[0054] [表5]

各種実験での皮膜量 (mg) 及びpH6.8緩衝液中でのラグタイム

実験	不活性な 中間皮膜1	腸溶性皮膜	不活性な 中間皮膜2	溶出制御皮膜
対照例3	3	-	-	8, 10, 12, 14
実施例4	3	3	2	2
実施例5	3	3	2	4
実施例6	3	3	2	6

[0055] 3. 生理活性物質のパルス溶出に及ぼす腸溶性皮膜のIn Vivoにおける効果

本発明に係る実施例7(溶出ラグタイム10時間)のパルス溶出製剤を、ビーグル犬に投与して、24hr後までに排出された糞を採取し、糞中の錠剤について、溶出制御皮膜や腸溶性皮膜の崩壊状態を観察した(パルス溶出製剤を投与後、5、8及び24時間目に糞中排泄物を確認)。なお、ビーグル犬は12時間以上絶食し、パルス溶出製剤を投与する30分前にペンタガストリン(0.1mL/animal, s. c.)を投与した。

対照例として、腸溶性皮膜を被覆していない対照例4(溶出ラグタイム3時間)を用いて同様の評価を行った。処方を表6に示した。

[0056] 結果を表7に示すが、腸溶性皮膜を被覆していない対照例4では、皮膜の破片が多数観察されたのに対し、本発明に係る腸溶性皮膜を溶出制御皮膜の内側に施した実施例7のパルス溶出製剤では溶出ラグタイムが3倍以上も長いにも関わらず皮膜の痕跡は確認されず、生体内で完全に崩壊又は溶解していることが確認された。

[0057] 本発明に係るパルス溶出製剤は、パルス放出を制御する溶出制御皮膜の内側に腸溶性皮膜を被覆することで、長時間の溶出ラグタイムを有するパルス溶出制御製剤を提供できるが、その際には、下部消化管内で、確実に生理活性物質を溶出させる良好な生体内崩壊性特性を有することは、明らかである。

[0058] [表6]

各種実験での皮膜量 (mg) 及びpH6.8緩衝液中でのラグタイム

実験	不活性な 中間皮膜	腸溶性皮膜	溶出制御皮膜	ラグタイム (hr)
対照例4	3	-	12	3
実施例7	3	8	4	10

[0059] [表7]

ビーグル犬糞中の皮膜状態観察結果

実験	N	皮膜状態
対照例4	1	皮膜の破片が多数
	2	皮膜の破片が多数
	3	皮膜の破片が多数
実施例7	1	皮膜の痕跡無し
	2	皮膜の痕跡無し
	3	皮膜の痕跡無し

[0060] 実施例

以下に、実施例及び対照例を挙げて、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれに限定される訳ではない。

[0061] 以下の実施例記載の添加物は、日局、医薬品添加物規格2003(薬添規)、日本薬局方外医薬品規格1997(局外規)等の公定書に適合したもの、または試薬を使用した。

[0062] (実施例1)

ラベプラゾールナトリウム2000g、マンニトール4920g、クロスポビドン3000gを攪拌造粒機(100Lスーパーミキサー、岡田精工)に投入し490rpmで5分間混合した。次に、攪拌造粒機を490rpmで混合しながら、水酸化ナトリウム100gを溶解させたエタノール4000gを造粒機内に投入し、5分間造粒した。この造粒顆粒を棚式乾燥機で15時間乾燥し、粉碎機(パワーミル、ダルトン)を用いて1mm φ メッシュのスクリーンで整粒を行った。整粒した顆粒、クロスポビドン300g、及びフマル酸ステアリルナトリウム180gを、容器回転型混合機(50Lタンブラーミキサー、徳寿製作所)を用いて20rpmで50分間混合した。混合した顆粒を、ロータリー式打錠機(AP-15、畠鉄工)を用いて打錠圧力500kgfで打錠し(4.8mm φ、4.8mmR)、核を得た。

核3000gをパン型コーティング機(アクアコーダー48型、フロイント産業)に投入し、エタノール3600gにヒドロキシプロピルセルロース186gを溶解し、ステアリン酸マグネシウム62gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量3mg/錠のコーティングを施した。次に、80%エタノール8600gにヒドロキシプロピルメチルセ

ルロースフタレート560g及びグリセリン脂肪酸エステル56gを溶解し、ピグメントブレンド(黄色酸化鉄、酸化チタン、タルクの混合物)84gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量8mg/錠のコーティングを施した。次に、エタノール13000gにオイドラギットL90g、エチルセルロース510g、及びセチルアルコール34gを溶解し、タルク90g、酸化チタン56g、及びステアリン酸マグネシウム350gを分散させたコーティング液を給気温度65°Cで噴霧し、皮膜量4mg/錠のコーティングを施した。

[0063] (実施例2)

ラベプラゾールナトリウム2000g、マンニトール4920g、クロスポビドン3000gを攪拌造粒機(100Lスーパーミキサー、岡田精工)に投入し490rpmで5分間混合した。次に、攪拌造粒機を490rpmで混合しながら、水酸化ナトリウム100gを溶解させたエタノール4000gを造粒機内に投入し、5分間造粒した。この造粒顆粒を棚式乾燥機で15時間乾燥し、粉碎機(パワーミル、ダルトン)を用いて1mm φ メッシュのスクリーンで整粒を行った。整粒した顆粒、クロスポビドン300g、及びフマル酸ステアリルナトリウム180gを、容器回転型混合機(50Lタンブラーミキサー、徳寿製作所)を用いて20rpmで50分間混合した。混合した顆粒を、ロータリー式打錠機(AP-15、畑鉄工)を用いて打錠圧力500kgfで打錠し(4.8mm φ、4.8mmR)、核を得た。

核3000gをパン型コーティング機(アクアコーラー48型、フロイント産業)に投入し、エタノール3600gにヒドロキシプロピルセルロース186gを溶解し、ステアリン酸マグネシウム62gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量3mg/錠のコーティングを施した。次に、80%エタノール8600gにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート560g及びグリセリン脂肪酸エステル56gを溶解し、ピグメントブレンド(黄色酸化鉄、酸化チタン、タルクの混合物)84gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量8mg/錠のコーティングを施した。次に、エタノール13000gにオイドラギットL90g、エチルセルロース510g、及びセチルアルコール34gを溶解し、タルク90g、酸化チタン56g、及びステアリン酸マグネシウム350gを分散させたコーティング液を給気温度65°Cで噴霧し、皮膜量6mg/錠のコーティングを施した。

[0064] (実施例3)

ラベプラゾールナトリウム2000g、マンニトール4920g、クロスポビドン3000gを攪拌造粒機(100Lスーパーミキサー、岡田精工)に投入し490rpmで5分間混合した。次に、攪拌造粒機を490rpmで混合しながら、水酸化ナトリウム100gを溶解させたエタノール4000gを造粒機内に投入し、5分間造粒した。この造粒顆粒を棚式乾燥機で15時間乾燥し、粉碎機(パワーミル、ダルトン)を用いて1mm φ メッシュのスクリーンで整粒を行った。整粒した顆粒、クロスポビドン300g、及びフマル酸ステアリルナトリウム180gを、容器回転型混合機(50Lタンブラーミキサー、徳寿製作所)を用いて20rpmで50分間混合した。混合した顆粒を、ロータリー式打錠機(AP-15、畠鉄工)を用いて打錠圧力500kgfで打錠し(4.8mm φ、4.8mmR)、核を得た。

核3000gをパン型コーティング機(アクアコーダー48型、フロイント産業)に投入し、エタノール3600gにヒドロキシプロピルセルロース186gを溶解し、ステアリン酸マグネシウム62gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量3mg/錠のコーティングを施した。次に、80%エタノール8600gにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート560g及びグリセリン脂肪酸エステル56gを溶解し、ピグメントブレンド(黄色酸化鉄、酸化チタン、タルクの混合物)84gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量8mg/錠のコーティングを施した。次に、エタノール13000gにオイドラギットL90g、エチルセルロース510g、及びセチルアルコール34gを溶解し、タルク90g、酸化チタン56g、及びステアリン酸マグネシウム350gを分散させたコーティング液を給気温度65°Cで噴霧し、皮膜量8mg/錠のコーティングを施した。

[0065] (対照例1)

ラベプラゾールナトリウム2000g、マンニトール4920g、クロスポビドン3000gを攪拌造粒機(100Lスーパーミキサー、岡田精工)に投入し490rpmで5分間混合した。次に、攪拌造粒機を490rpmで混合しながら、水酸化ナトリウム100gを溶解させたエタノール4000gを造粒機内に投入し、5分間造粒した。この造粒顆粒を棚式乾燥機で15時間乾燥し、粉碎機(パワーミル、ダルトン)を用いて1mm φ メッシュのスクリーンで整粒を行った。整粒した顆粒、クロスポビドン300g、及びフマル酸ステアリルナ

リウム180gを、容器回転型混合機(50Lタンブラー・ミキサー、徳寿製作所)を用いて20rpmで50分間混合した。混合した顆粒を、ロータリー式打錠機(AP-15、畠鉄工)を用いて打錠圧力500kgfで打錠し(4.8mmφ、4.8mmR)、核を得た。

核3000gをパン型コーティング機(アクアコーチー48型、フロイント産業)に投入し、エタノール3600gにヒドロキシプロピルセルロース186gを溶解し、ステアリン酸マグネシウム62gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量3mg/錠のコーティングを施した。次に、80%エタノール8600gにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート560g及びグリセリン脂肪酸エステル56gを溶解し、ピグメントブレンド(黄色酸化鉄、酸化チタン、タルクの混合物)84gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量8mg/錠のコーティングを施した。

[0066] (対照例2)

ラベプラゾールナトリウム2000g、マンニトール4920g、クロスポビドン3000gを攪拌造粒機(100Lスーパー・ミキサー、岡田精工)に投入し490rpmで5分間混合した。次に、攪拌造粒機を490rpmで混合しながら、水酸化ナトリウム100gを溶解させたエタノール4000gを造粒機内に投入し、5分間造粒した。この造粒顆粒を棚式乾燥機で15時間乾燥し、粉碎機(パワーミル、ダルトン)を用いて1mmφメッシュのスクリーンで整粒を行った。整粒した顆粒、クロスポビドン300g、及びフマル酸ステアリルナトリウム180gを、容器回転型混合機(50Lタンブラー・ミキサー、徳寿製作所)を用いて20rpmで50分間混合した。混合した顆粒を、ロータリー式打錠機(AP-15、畠鉄工)を用いて打錠圧力500kgfで打錠し(4.8mmφ、4.8mmR)、核を得た。

核3000gをパン型コーティング機(アクアコーチー48型、フロイント産業)に投入し、エタノール3600gにヒドロキシプロピルセルロース186gを溶解し、ステアリン酸マグネシウム62gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量3mg/錠のコーティングを施した。次に、エタノール13000gにオイドラギットL90g、エチルセルロース510g、及びセチルアルコール34gを溶解し、タルク90g、酸化チタン56g、及びステアリン酸マグネシウム350gを分散させたコーティング液を給気温度65°Cで噴霧し、皮膜量4, 6, 8, 10, 12, 14mg/錠のコーティングを施した。

[0067] (実施例4)

ラベプラゾールナトリウム2000g、マンニトール4920g、クロスポビドン3000gを攪拌造粒機(100Lスーパーミキサー、岡田精工)に投入し490rpmで5分間混合した。次に、攪拌造粒機を490rpmで混合しながら、水酸化ナトリウム100gを溶解させたエタノール4000gを造粒機内に投入し、5分間造粒した。この造粒顆粒を棚式乾燥機で15時間乾燥し、粉碎機(パワーミル、ダルトン)を用いて1mm φ メッシュのスクリーンで整粒を行った。整粒した顆粒、クロスポビドン300g、及びフマル酸ステアリルナトリウム180gを、容器回転型混合機(50Lタンブラーミキサー、徳寿製作所)を用いて20rpmで50分間混合した。混合した顆粒を、ロータリー式打錠機(AP-15、畠鉄工)を用いて打錠圧力500kgfで打錠し(4.8mm φ、4.8mmR)、核を得た。

核3000gをパン型コーティング機(アクアコーダー48型、フロイント産業)に投入し、エタノール3600gにヒドロキシプロピルセルロース186gを溶解し、ステアリン酸カルシウム62gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量3mg/錠のコーティングを施した。次に、80%エタノール8600gにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート560g及びグリセリン脂肪酸エステル56gを溶解し、ピグメントブレンド(黄色酸化鉄、酸化チタン、タルクの混合物)84gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量3mg/錠のコーティングを施した。次に、60%エタノール1250gにヒドロキシプロピルメチルセルロース100gを溶解し、タルク25gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量2mg/錠のコーティングを施した。次に、エタノール13000gにオイドラギットL510g、エチルセルロース90g、及びクエン酸トリエチル108gを溶解し、タルク90g、酸化チタン56g、及びステアリン酸カルシウム350gを分散させたコーティング液を給気温度65°Cで噴霧し、皮膜量2mg/錠のコーティングを施した。

[0068] (実施例5)

ラベプラゾールナトリウム2000g、マンニトール4920g、クロスポビドン3000gを攪拌造粒機(100Lスーパーミキサー、岡田精工)に投入し490rpmで5分間混合した。次に、攪拌造粒機を490rpmで混合しながら、水酸化ナトリウム100gを溶解させたエタノール4000gを造粒機内に投入し、5分間造粒した。この造粒顆粒を棚式乾燥機で15時間乾燥し、粉碎機(パワーミル、ダルトン)を用いて1mm φ メッシュのスクリー

ンで整粒を行った。整粒した顆粒、クロスポビドン300g、及びフマル酸ステアリルナトリウム180gを、容器回転型混合機(50Lタンブラーーミキサー、徳寿製作所)を用いて20rpmで50分間混合した。混合した顆粒を、ロータリー式打錠機(AP-15、畠鉄工)を用いて打錠圧力500kgfで打錠し(4.8mmφ、4.8mmR)、核を得た。

核3000gをパン型コーティング機(アクアコーナー48型、フロイント産業)に投入し、エタノール3600gにヒドロキシプロピルセルロース186gを溶解し、ステアリン酸カルシウム62gを分散させたコーティング液を給気温度60℃で噴霧し、皮膜量3mg/錠のコーティングを施した。次に、80%エタノール8600gにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート560g及びグリセリン脂肪酸エステル56gを溶解し、ピグメントブレンド(黄色酸化鉄、酸化チタン、タルクの混合物)84gを分散させたコーティング液を給気温度60℃で噴霧し、皮膜量3mg/錠のコーティングを施した。次に、60%エタノール1250gにヒドロキシプロピルメチルセルロース100gを溶解し、タルク25gを分散させたコーティング液を給気温度60℃で噴霧し、皮膜量2mg/錠のコーティングを施した。次に、エタノール13000gにオイドラギットL510g、エチルセルロース90g、及びクエン酸トリエチル108gを溶解し、タルク90g、酸化チタン56g、及びステアリン酸カルシウム350gを分散させたコーティング液を給気温度65℃で噴霧し、皮膜量4mg/錠のコーティングを施した。

[0069] (実施例6)

ラベプラゾールナトリウム2000g、マンニトール4920g、クロスポビドン3000gを攪拌造粒機(100Lスーパーミキサー、岡田精工)に投入し490rpmで5分間混合した。次に、攪拌造粒機を490rpmで混合しながら、水酸化ナトリウム100gを溶解させたエタノール4000gを造粒機内に投入し、5分間造粒した。この造粒顆粒を棚式乾燥機で15時間乾燥し、粉碎機(パワーミル、ダルトン)を用いて1mmφメッシュのスクリーンで整粒を行った。整粒した顆粒、クロスポビドン300g、及びフマル酸ステアリルナトリウム180gを、容器回転型混合機(50Lタンブラーーミキサー、徳寿製作所)を用いて20rpmで50分間混合した。混合した顆粒を、ロータリー式打錠機(AP-15、畠鉄工)を用いて打錠圧力500kgfで打錠し(4.8mmφ、4.8mmR)、核を得た。

核3000gをパン型コーティング機(アクアコーナー48型、フロイント産業)に投入し、

エタノール3600gにヒドロキシプロピルセルロース186gを溶解し、ステアリン酸カルシウム62gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量3mg／錠のコーティングを施した。次に、80%エタノール8600gにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート560g及びグリセリン脂肪酸エステル56gを溶解し、ピグメントブレンド(黄色酸化鉄、酸化チタン、タルクの混合物)84gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量3mg／錠のコーティングを施した。次に、60%エタノール1250gにヒドロキシプロピルメチルセルロース100gを溶解し、タルク25gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量2mg／錠のコーティングを施した。次に、エタノール13000gにオイドラギットL510g、エチルセルロース90g、及びクエン酸トリエチル108gを溶解し、タルク90g、酸化チタン56g、及びステアリン酸カルシウム350gを分散させたコーティング液を給気温度65°Cで噴霧し、皮膜量6mg／錠のコーティングを施した。

[0070] (対照例3)

ラベプラゾールナトリウム2000g、マンニトール4920g、クロスポビドン3000gを攪拌造粒機(100Lスーパーミキサー、岡田精工)に投入し490rpmで5分間混合した。次に、攪拌造粒機を490rpmで混合しながら、水酸化ナトリウム100gを溶解させたエタノール4000gを造粒機内に投入し、5分間造粒した。この造粒顆粒を棚式乾燥機で15時間乾燥し、粉碎機(パワーミル、ダルトン)を用いて1mm φ メッシュのスクリーンで整粒を行った。整粒した顆粒、クロスポビドン300g、及びフマル酸ステアリルナトリウム180gを、容器回転型混合機(50Lタンブラー-ミキサー、徳寿製作所)を用いて20rpmで50分間混合した。混合した顆粒を、ロータリー式打錠機(AP-15、畑鉄工)を用いて打錠圧力500kgfで打錠し(4.8mm φ、4.8mmR)、核を得た。

核3000gをパン型コーティング機(アクアコーダー48型、フロイント産業)に投入し、エタノール3600gにヒドロキシプロピルセルロース186gを溶解し、ステアリン酸カルシウム62gを分散させたコーティング液を給気温度60°Cで噴霧し、皮膜量3mg／錠のコーティングを施した。次に、エタノール13000gにオイドラギットL510g、エチルセルロース90g、及びクエン酸トリエチル108gを溶解し、タルク90g、酸化チタン56g、及びステアリン酸カルシウム350gを分散させたコーティング液を給気温度65°Cで噴霧

し、皮膜量8、10、12、14mg／錠のコーティングを施した。

[0071] (実施例7)

実施例1で製造したパルス溶出製剤6錠を00号ゼラチンカプセルに封入しカプセル剤とした。なお、本カプセル剤をビーグル犬に経口投与した。ビーグル犬は12時間以上絶食し、パルス溶出製剤を投与する30分前にペントガストリン(0.1mL／animal, s. c.)を投与した。パルス溶出製剤を投与した後、5、8及び24時間目に糞中排泄物を確認し、排出された錠剤又は皮膜を観察した。

[0072] (対照例4)

対照例2で製造したパルス溶出製剤(溶出制御皮膜量12mg)を00号ゼラチンカプセルに封入しカプセル剤とした。なお、本カプセル剤をビーグル犬に経口投与した。ビーグル犬は12時間以上絶食し、パルス溶出製剤を投与する30分前にペントガストリン(0.1mL／animal, s. c.)を投与した。パルス溶出製剤を投与した後、5、8及び24時間目に糞中排泄物を確認し、排出された錠剤又は皮膜を観察した。

産業上の利用可能性

[0073] 本発明によれば、パルス放出を制御する溶出制御皮膜の内側に腸溶性皮膜を被覆することで、長時間の溶出ラグタイムを有するパルス溶出制御製剤を提供することができる。この製剤は、溶出制御皮膜の被覆量を増大させることなく、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の含有率を増大させることなく、溶出ラグタイムの延長が可能であるという優れた特徴を有する。しかも、腸溶性高分子は生体内の中性からアルカリ性pHを有する腸管内において溶解するため、パルス放出時において皮膜強度は減じられる。したがって、長時間の溶出ラグタイムを有するパルス溶出制御製剤においても、確実に生理活性物質を溶出させ、良好な生体内崩壊性を得ることができるという優れた特性を有する。

図面の簡単な説明

[0074] [図1]図1は、対照例1の製剤の溶出試験結果を示すものである。対照例1の製剤は、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、2)前記核を被覆する腸溶性皮膜を施した製剤で、前記腸溶性皮膜と前記核との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む製剤であるが、3)水不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有す

る溶出制御皮膜は含まない製剤の溶出試験結果を示すものである。

[図2]図2は、対照例2の製剤の溶出試験結果を示すものである。対照例2の製剤は、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、3)水不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を被覆してなる製剤であって、前記核と前記溶出制御皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む、製剤の溶出試験結果を示すものである。

[図3]図3は、本発明の実施例1～3の製剤の溶出試験結果を示すものである。実施例1～3の製剤は、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核と、2)前記核を被覆する腸溶性皮膜と、3)前記核を被覆する前記腸溶性皮膜を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を含み、前記核と前記腸溶性皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む、パルス溶出製剤の溶出試験結果を示すものである。

[図4]図4は、対照例3の製剤の溶出試験結果を示すものである。対照例3の製剤は、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、3)水不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を施した製剤であって、前記核と前記溶出制御皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む製剤であるが、前記核を被覆する腸溶性皮膜を含まない製剤の溶出試験結果を示すものである。

[図5]図5は、本発明の(実施例4～6)の製剤の溶出試験結果を示すものである。実施例4～6の製剤は、1)生理活性物質及び崩壊剤を含有する核と、2)前記核を被覆する腸溶性皮膜と、3)前記核を被覆する前記腸溶性皮膜を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子と腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜と、を含むパルス溶出製剤であり、前記腸溶性皮膜と前記溶出制御皮膜との間に不活性な中間皮膜をさらに含み、且つ、前記核と前記腸溶性皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含むパルス溶出製剤の溶出試験結果を示すものである。

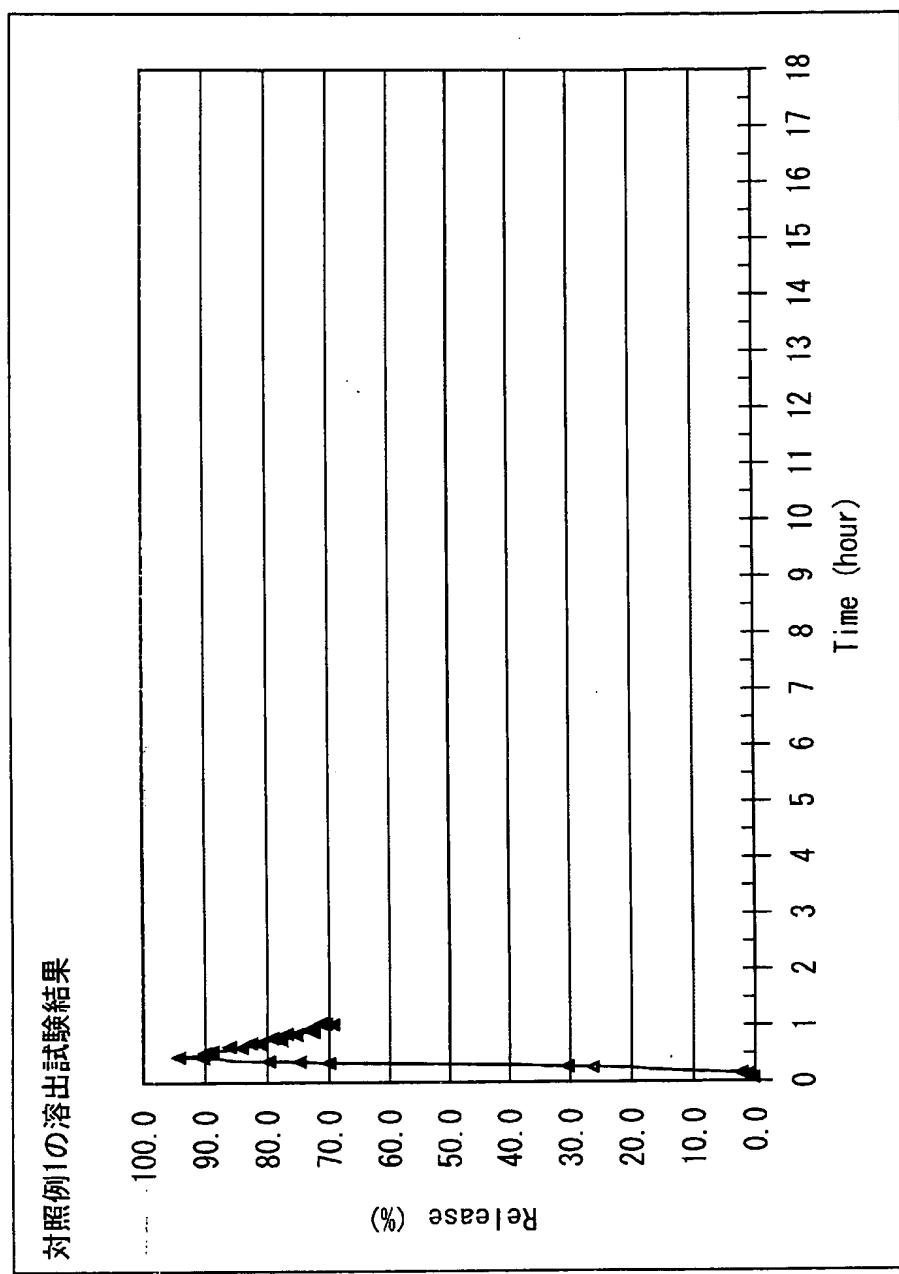
請求の範囲

- [1] 1) 生理活性物質及び崩壊剤を含有する核と、
2) 前記核を被覆し、第一の腸溶性高分子を含有する腸溶性皮膜と、
3) 前記腸溶性皮膜を被覆する皮膜であつて、水不溶性高分子と第二の腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜と、
を含むパルス溶出製剤。
- [2] 前記核と前記腸溶性皮膜との間に、第一の不活性な中間皮膜をさらに含む、請求項1記載のパルス溶出製剤。
- [3] 前記腸溶性皮膜と前記溶出制御皮膜との間に、第二の不活性な中間皮膜をさらに含む、請求項1又は2記載のパルス溶出製剤。
- [4] 前記崩壊剤が、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム及びカルメロースカルシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、請求項1～3のいずれか1項記載のパルス溶出製剤。
- [5] 前記水不溶性高分子が、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS(オイドラギットRS)及びシェラックからなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、請求項1～4のいずれか1項記載のパルス溶出製剤。
- [6] 前記第一及び第二の腸溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL、オイドラギットS)及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー(オイドラギットLD)からなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、請求項1～5のいずれか1項記載のパルス溶出製剤。
- [7] 前記水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンからなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、請求項1～6のいずれか1項記載のパルス溶出製剤。
- [8] 前記生理活性物質が、酸に不安定な生理活性物質である、請求項1～7のいずれか1項記載のパルス溶出製剤。
- [9] 前記酸に不安定な生理活性物質が、ベンズイミダゾール系化合物又はその薬理学

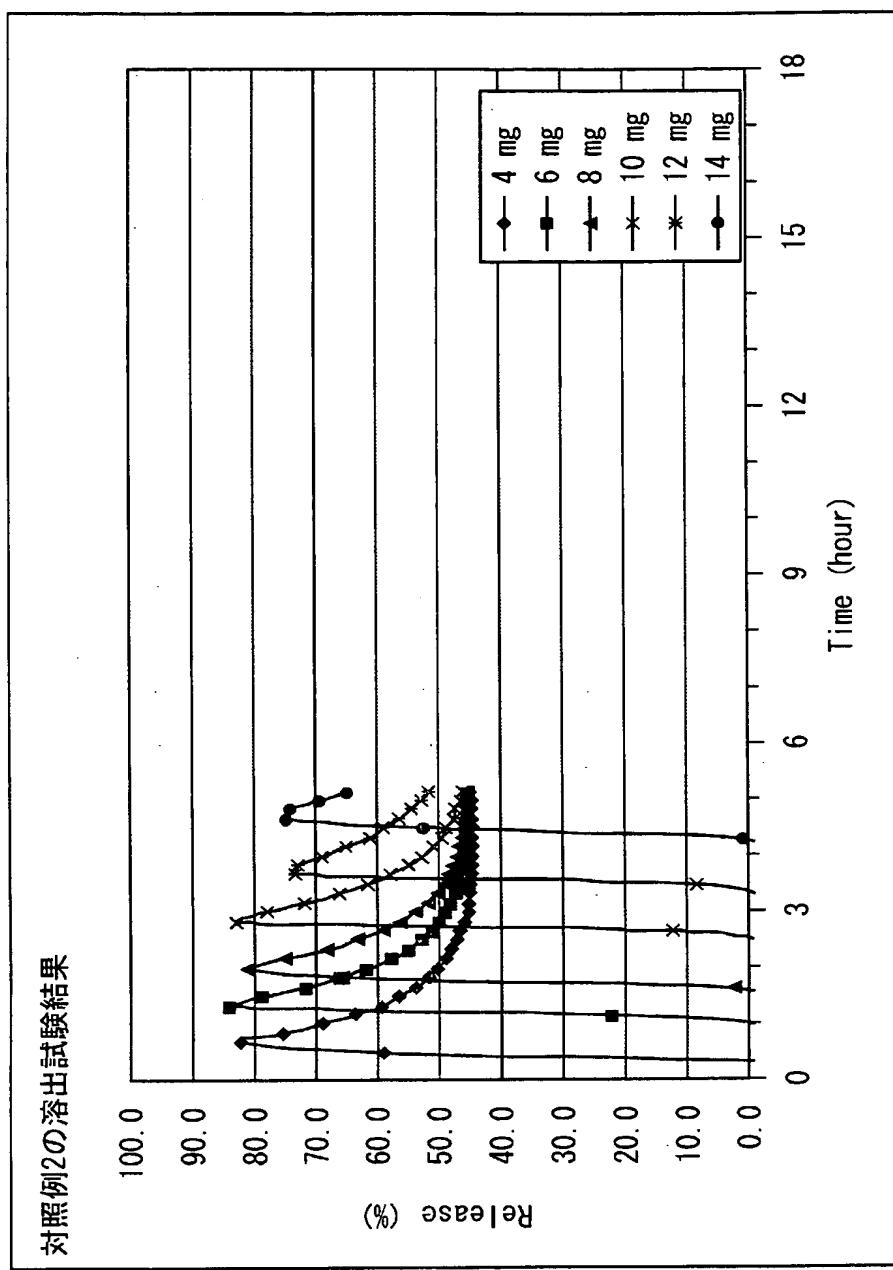
的に許容される塩である、請求項8項記載のパルス溶出製剤。

- [10] 前記ベンズイミダゾール系化合物又はその薬理学的に許容される塩が、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾール又はその薬理学的に許容される塩である、請求項9記載のパルス溶出製剤。
- [11] 前記ラベプラゾール又はその薬理学的に許容される塩が、ラベプラゾールナトリウムである、請求項10記載のパルス溶出製剤。
- [12] 前記核が、アルカリ性添加剤をさらに含有する、請求項1～11のいずれか1項記載のパルス溶出製剤。
- [13] 前記パルス溶出製剤が、錠剤、顆粒剤又は細粒剤である、請求項1～12のいずれか1項記載のパルス溶出製剤。
- [14] 請求項1～13のうち何れか1項に記載のパルス溶出製剤と、酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤と、を含むカプセル剤。
- [15] 生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、前記核を被覆し、第一の腸溶性高分子を含有する腸溶性皮膜を形成する工程と、
前記腸溶性皮膜を被覆し、水不溶性高分子と第二の腸溶性高分子若しくは水溶性高分子を含有する溶出制御皮膜を形成する工程と、
を含むパルス溶出製剤の製造方法。

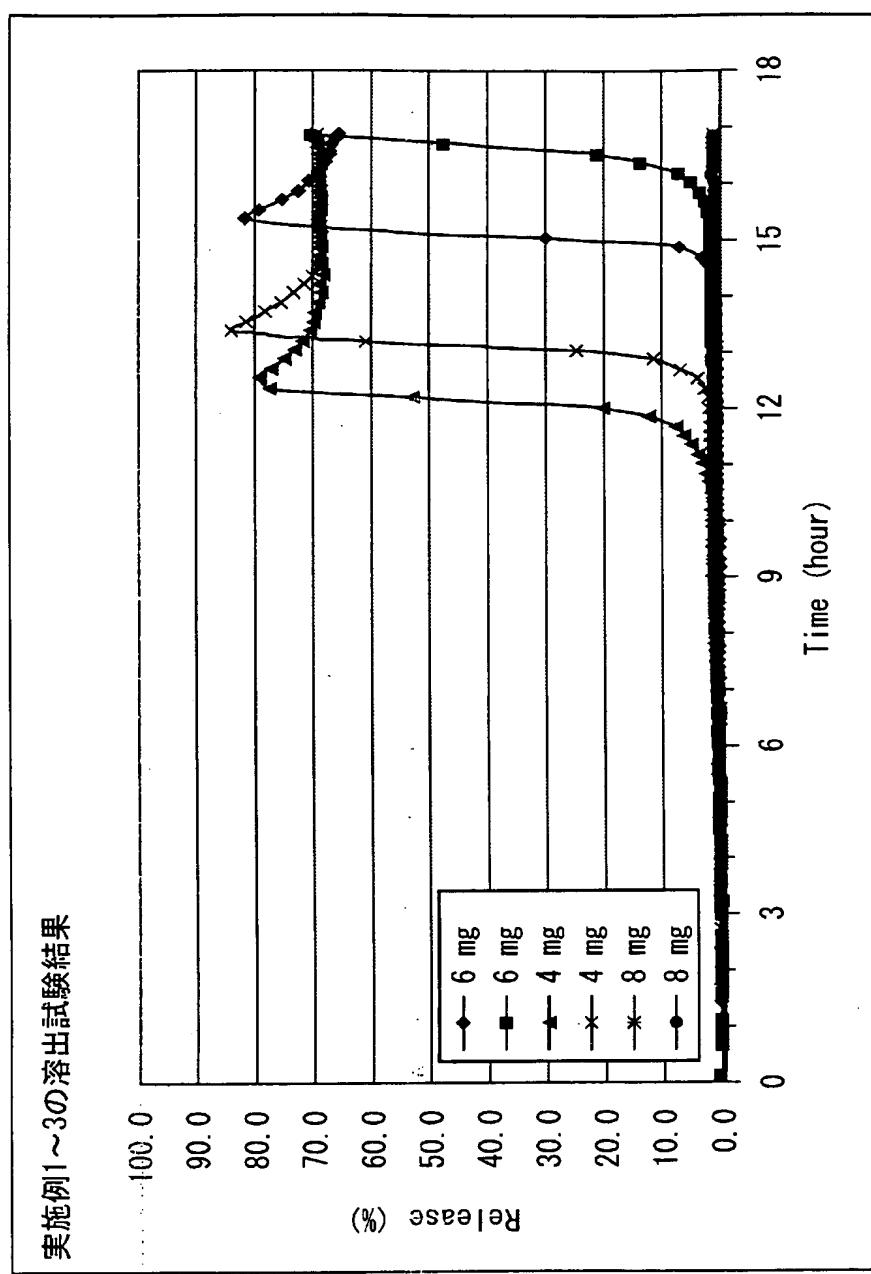
[図1]



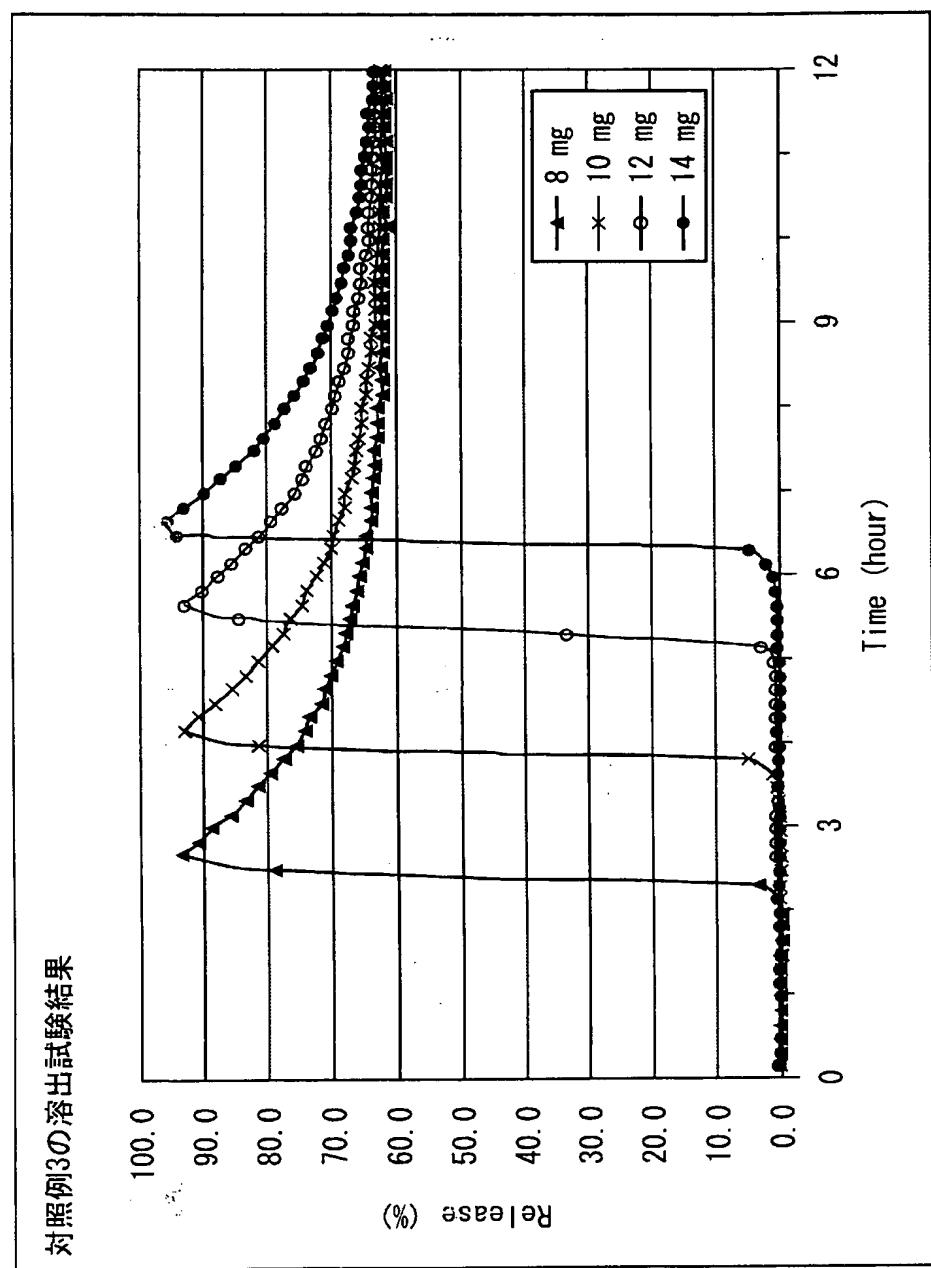
[図2]



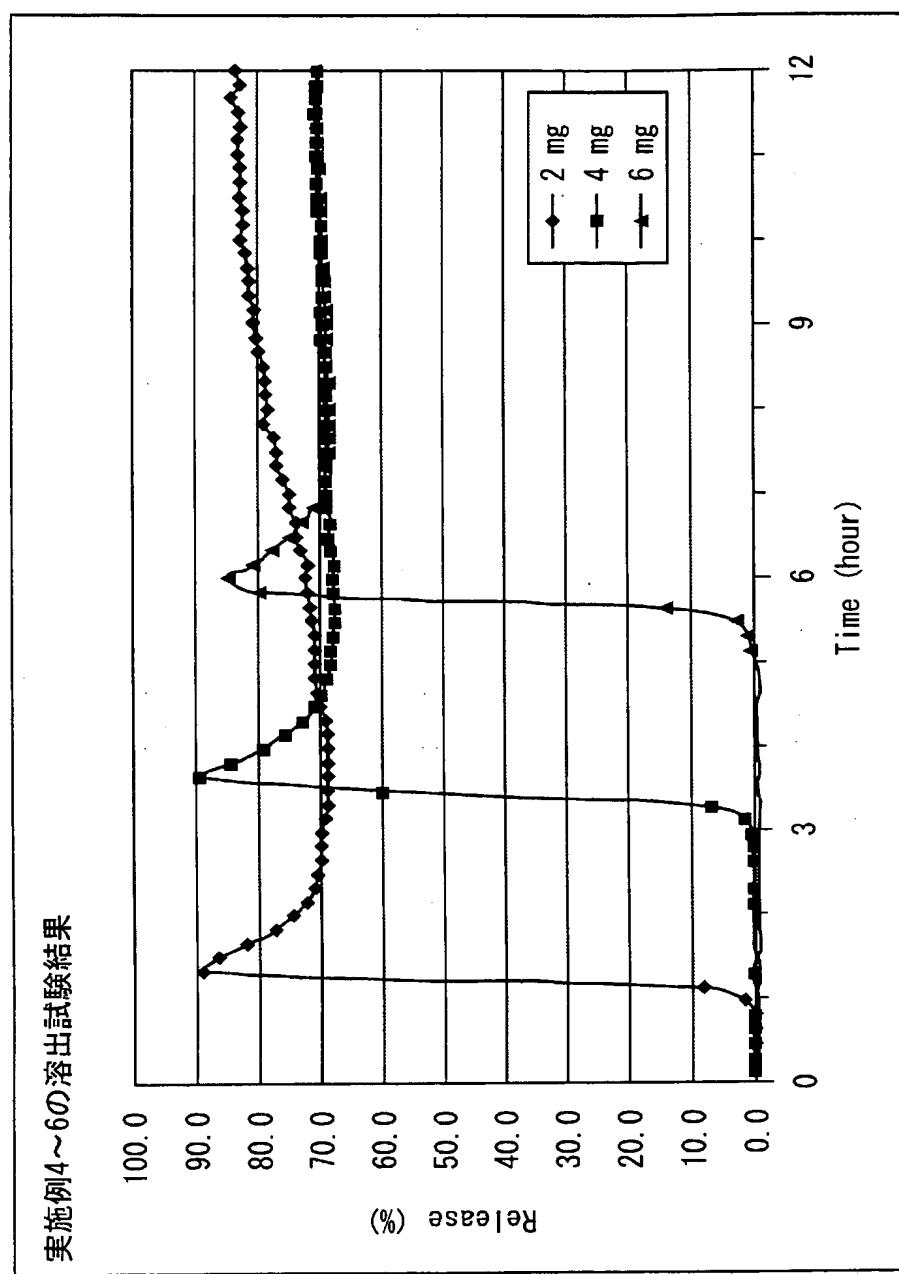
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/32(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20
 (2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444
 (2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/46(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K47/32, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K31/4439,
 A61K31/444, A61K47/38, A61K47/46

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-522141 A (EURAND PHARM LTD.), 22 July, 2003 (22.07.03), Y	1-6, 8-10, 13-15 Full text; particularly, examples 1, 2, 4 & EP 1123700 A1 & WO 2001/58433 A1 & US 2001/046964 A1 & US 6627223 B2 & EP 1123700 B1 & US 2005/118268 A1 & US 7048945 B2
Y	JP 2003-171277 A (LEDERLE JAPAN LTD.), 17 June, 2003 (17.06.03), Full text; particularly, Claim 1; example 1; Fig. 6 (Family: none)	7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 November, 2006 (17.11.06)Date of mailing of the international search report
28 November, 2006 (28.11.06)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/319147

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-270827 A (EISAI CO., LTD.), 02 October, 2001 (02.10.01), Full text (Family: none)	11,12
Y	JP 2000-355540 A (EISAI CO., LTD.), 26 December, 2000 (26.12.00), Full text (Family: none)	11,12
Y	JP 2002-529397 A (ASTRAZENECA AB.), 10 September, 2002 (10.09.02), Full text & WO 2000/27366 A1 & EP 1124539 A1 & US 6428810 B1 & EP 1124539 B1	11,12

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K47/32(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/46(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K47/32, A61K9/14, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K31/4439, A61K31/444, A61K47/38, A61K47/46

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-522141 A (EURAND PHARM LTD) 2003.07.22, 全文、特に例1, 2, 4	1-6, 8-10, 13-15
Y	& EP 1123700 A1 & WO 2001/58433 A1 & US 2001/046964 A1 & US 6627223 B2 & EP 1123700 B1 & US 2005/118268 A1 & US 7048945 B2	7, 11, 12
Y	JP 2003-171277 A (LEDERLE JAPAN LTD) 2003.06.17, 全文、特に請求項1、実施例1、図6 (ファミリーなし)	7

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 11. 2006

国際調査報告の発送日

28. 11. 2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

小堀 麻子

4C 3842

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-270827 A (EISAI CO LTD) 2001.10.02, 全文 (ファミリーなし)	11, 12
Y	JP 2000-355540 A (EISAI CO LTD) 2000.12.26, 全文 (ファミリーなし)	11, 12
Y	JP 2002-529397 A (ASTRAZENECA AB) 2002.09.10, 全文 & WO 2000/27366 A1 & EP 1124539 A1 & US 6428810 B1 & EP 1124539 B1	11, 12